

**IMPACT-RESISTANT ENTERIC GRANULE AND TABLET CONTAINING THE SAME**

**Publication number:** JP8109126  
**Publication date:** 1996-04-30  
**Inventor:** KOKUBO HIROYASU; NISHIYAMA YUICHI; KIMATA ROKUJI  
**Applicant:** AMANO PHARMA CO LTD; SHINETSU CHEMICAL CO  
**Classification:**  
**- international:** A61K9/36; A61K9/50; A61K47/26; A61K47/32;  
A61K47/38; A61K9/30; A61K9/50; A61K47/26;  
A61K47/32; A61K47/38; (IPC1-7): A61K9/50; A61K9/36;  
A61K47/26; A61K47/32; A61K47/38  
**- european:**  
**Application number:** JP19940270731 19941007  
**Priority number(s):** JP19940270731 19941007

Report a data error here

**Abstract of JP8109126**

**PURPOSE:** To obtain an enteric granule excellent in impact resistance and a tablet containing the granule. **CONSTITUTION:** The characteristic of this enteric granule comprises having at least two coating layers and  $\geq 50$  deg.C difference in softening temperature between the films forming the mutually adjacent coating layers in which at least one layer thereof is an enteric coating layer. Furthermore, the characteristic of this tablet comprises mixing the enteric granule with a pharmaceutically permissible composition containing a medicine, an excipient, a disintegrating agent, a binder, a lubricant, etc., and compression forming the resultant mixture.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-109126

(43) 公開日 平成8年(1996)4月30日

| (51) Int.Cl. <sup>6</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|-----|--------|
| A 6 1 K 9/50              | J    |        |     |        |
|                           | L    |        |     |        |
| 9/36                      |      |        |     |        |
| 47/26                     | B    |        |     |        |
| 47/32                     | D    |        |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-270731

(22) 出願日 平成6年(1994)10月7日

(71) 出願人 000216162

天野製薬株式会社

愛知県名古屋市中区錦1丁目2番7号

(71) 出願人 000002060

信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(72) 発明者 小久保 宏恭

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の

1 信越化学工業株式会社合成技術研究所  
内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 耐衝撃性腸溶性顆粒剤およびこれを含有する錠剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明の目的は、耐衝撃性に優れた腸溶性顆粒剤及びこれを含有する錠剤を提供することである。

【構成】 本発明は、糖質系核粒子に薬物が担持された腸溶性顆粒剤において、少なくとも2層のコーティング層を有し、互いに接するコーティング層を形成するフィルムの軟化温度の差が50℃以上で、この内少なくとも1層が腸溶コーティング層であることを特徴とする腸溶性顆粒剤及び該腸溶性顆粒剤を薬物、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を含む製剤学的に許容される組成と混合し圧縮成形することを特徴とする腸溶性顆粒剤を含有する錠剤である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】糖質系核粒子に薬物が担持された腸溶性顆粒剤において、少なくとも2層のコーティング層を有し、互いに接するコーティング層を形成するフィルムの軟化温度の差が50℃以上で、この内少なくとも1層が腸溶コーティング層であることを特徴とする腸溶性顆粒剤。

【請求項2】前記顆粒剤の大きさが、直径1.0 mm以下の球形である請求項1記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項3】腸溶層が水系コーティングにより施されることを特徴とする請求項1記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項4】腸溶性基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、セルロースアセテートフタレート (CAP)、カルボキシメチルエチルセルロース (CMC)、メタクリル酸-アクリル酸エチルエステル共重合体、メタクリル酸-メタクリル酸メチルエステル共重合体から選ばれた1つまたはその組み合わせである請求項1記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項5】腸溶層の重量が薬物を含む核粒子の重量に対して腸溶性基剤の量として15~50%であることを特徴とする請求項1記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項6】腸溶層以外のコーティングの重量が、薬物を含む核粒子の重量に対して1~25%であることを特徴とする請求項1記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項7】糖質系核粒子に担持させる薬物が酸に対して不安定な酵素類である請求項1記載の腸溶性顆粒剤。

【請求項8】請求項1乃至請求項7記載の腸溶性顆粒剤を薬物、賦型剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を含む製剤学的に許容される組成と混合し圧縮成形することを特徴とする腸溶性顆粒剤を含有する錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、糖質系核粒子に薬物が担持された腸溶性顆粒剤において、腸溶層の内側あるいは外側または両方に腸溶層とは異なるフィルムの軟化温度を持つコーティング層を有することを特徴とする耐衝撃性の腸溶性顆粒剤及びこれを含有する錠剤を提供するものである。

## 【0002】

【従来の技術】腸溶性コーティングは、酸に弱い薬物の胃酸からの保護、胃壁に対する刺激、傷害を有する薬物からの胃粘膜の保護、或いは、胃溶性の成分と腸溶性の成分を配合することによる徐放性の付与等の様々な目的で広く使用されている。

【0003】腸溶性製剤において、近年、生物薬剤学的な観点から腸溶性錠剤よりも腸溶性顆粒剤の方が胃排出速度及びBioavailabilityの個体差が少なく、食事の摂取の影響が少ないことが報告されており、耐衝撃性を有する腸溶性顆粒剤は、錠剤等へ製剤的な加工する際に有効な手段である。

【0004】通常の腸溶性顆粒剤は打錠等の極端な衝撃を加えた場合、腸溶性被膜に亀裂を生じ、腸溶性製剤としての耐酸性が失われてしまうことが多く、その防止には、コーティング量を増加させたり、可塑剤を多量に配合するなどの腸溶性被膜の強度と柔軟性を増加させることが考えられ、従来の有機溶剤系の腸溶コーティングにおいては、重合度の高い腸溶基剤にセラック、ポリエチレングリコールを配合する手法（特開平2-174727）が開示されている。

10 【0005】又、被覆顆粒剤の耐打錠性を向上させる方法としては、有機溶媒を含む水溶性高分子または酸可溶性高分子の保護膜でコーティングする方法（特開平2-53721）が知られている。

【0006】水系の腸溶コーティングは、既にいくつかの腸溶基剤で実用化されており、新しい製剤の開発は水系で行われるケースが増えつつある。水系化における基本的な技術問題は、水系のラテックスまたは分散液をスプレーして腸溶被膜を形成させるため、核となる顆粒または錠剤が、耐水性を有していることが好ましい。このため、特開昭59-167521に開示されているように、水系腸溶コーティングを施すに当たって、薬物の水溶性が高いこと等の耐水性が不足する場合には、水溶性セルロース誘導体等でアンダーコートを施すことが知られている。

【0007】なお、又、薬物の安定性が悪く、保存時または加速試験時に粘着を起こすアスピリン錠剤については、安定性良好な製剤を得るためにアンダーコートおよびオーバーコートを腸溶層の内側と外側に施す方法（US P No.4775536）が開示されている。

【0008】腸溶基剤の中で、特にアクリル系のポリマーは、セルロース系と比較して形成される被膜の柔軟性が不足するため、保存時または輸送時に亀裂が生じ易いことが知られている。この防止策として腸溶性の錠剤コーティングにおいて、水溶性セルロース系のアンダーコートを施す手法（特公平4-20890）が開示されている。

【0009】しかしながら、これらの錠剤と比較して打錠を目的とする顆粒剤では、必要とする衝撃強度は著しく大きい。

【0010】打錠用腸溶性顆粒剤には、単に衝撃強度が大きいばかりでなく、顆粒剤を錠剤中に均一に含有させることも重要であり、このため顆粒サイズが小さく、その分布が均等な顆粒剤が求められる。この解決策の1つとして、糖質系の核粒子として白糖のみからなるものを用いる方法（特開平4-169522）が開示されているが、しかし、白糖のみからなる核粒子は、強度が高く打錠に適している反面、水溶性が高く、水系腸溶コーティング時に白糖が腸溶層に溶け出し、耐酸性を低下させることがしばしば見られる。しかし、これを改善するために、核粒子のオーバーコートが有効である点については述べられていない。

50 【0011】

【発明が解決しようとする課題】腸溶性顆粒剤の中でも特に打錠用の腸溶性顆粒剤において、打錠時などにおける耐衝撃性および混合性を満足し、且つ又腸溶基剤の使用量をより少なくした顆粒剤の開発が切望されていた。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記問題点を解決するため鋭意研究を重ねた結果、糖質系核粒子に薬物が担持された腸溶性顆粒剤において、腸溶層の内側あるいは外側または両方に、腸溶層とはフィルムの軟化温度の差が50℃以上であるコーティングを施すことにより、耐衝撃性と混合性の両者を満足させる腸溶性顆粒剤をより少ない腸溶基剤の使用量で効率よく製造できることを見いだして本発明を完成させた。

【0013】即ち、本発明は、糖質系核粒子に薬物が担持された腸溶性顆粒剤において、少なくとも2層のコーティング層を有し、互いに接するコーティング層を形成するフィルムの軟化温度の差が50℃以上で、この内少なくとも1層が腸溶コーティング層であることを特徴とする腸溶性顆粒剤及び該腸溶性顆粒剤を薬物、賦型剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を含む製剤学的に許容される組成と混合し圧縮成形することをも特徴とする腸溶性顆粒剤を含有する錠剤である。

【0014】本発明の腸溶コーティング前の核顆粒としては、通常の混合・撹拌造粒、押出造粒、転動造粒、溶融造粒などで得られた顆粒が用いられるが、より好ましくは、核粒子を用いた転動造粒によって得られた顆粒が用いられる。この場合の核粒子は糖質系が用いられ、例えば、市販の白糖製のもの、白糖を主体に澱粉を含有するもの、結晶セルロース製のもの、結晶セルロースを主体に糖類または澱粉類を含有するもの何れか1つまたはその組み合わせを用いることができる。

【0015】又、錠剤中に本発明によって得られた顆粒剤を均等に分布させるには、薬物を担持させた後、さらに2層以上のコーティングを施した最終の腸溶性顆粒剤の大きさが1mm以下であることが望ましく、核粒子自体のサイズとしては、400～600μmが好ましい。1mm以下の顆粒にすることによって均等な分散性と共に耐衝撃性も向上するからである。

【0016】腸溶性基剤としては、水系コーティングに使用されるものならば特に制限はないが、好ましくは、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、セルロースアセテートフタレート (CAP)、カルボキシメチルエチルセルロース (CMC)、メタクリル酸-アクリル酸エチルエステル共重合体、メタクリル酸-メタクリル酸メチルエステル共重合体から選ばれた1つまたはその組み合わせであれば良い。さらに好ましくは、HPMCASを用いた水分散系のコーティングによるものが、コーティング中の団粒化も少なく収率良く顆粒剤を得ることができる。腸溶層のコーチ

ング量は、担持される薬物の量や薬物の水溶性および賦型剤の性質などにより影響を受けるが、核粒子の重量に対して腸溶性基剤の量として概ね15～50重量%で、十分な腸溶性が得られる。この量は、通常の顆粒剤のコーティング量と比較して同等である。

【0017】又、これらの腸溶層は、軟化温度の差が50℃以上である組成のものを2層以上施すこともできる。

【0018】腸溶層以外のコーティング層は、通常フィルムコーティングに汎用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、メチルセルロース (MC) の何れか1つまたはその組み合わせを用いることができ、この中ではHPMCがコーティング時の操作性から好ましい。

【0019】内側あるいは外側または両方の被膜は、核粒子の重量に対して概ね1～25重量%コーティングするのが良く、好ましくは、5～15重量%である。これらの2層以上のコーティング層は、互いに接する層間で、フィルムの軟化温度の差が50℃以上であることが必須であり、これ以下では耐衝撃性の向上が小さく効果的ではない。フィルムの軟化温度は、TMA測定装置を用いて以下の条件で測定することができる（以下の実施例もこの条件に従う。）。

装置 : TMA10 (セイコー電子工業製)  
試験フィルム : 10 mm×3 mm×0.1 mm (縦×横×厚さ)  
荷重 : 5g  
昇温速度 : 10℃/min

【0020】このようにして測定されるフィルムの軟化温度は、ポリマーの種類および可塑剤の配合量により室温から約170℃前後まで任意に調整することができる。

【0021】腸溶層およびその他のコーティング層に可塑剤、顔料、タルク等の添加剤を加えることも可能であり、コーティングは従来公知のコーティング装置を適用することで製することができる。例えば、流動層コーティング装置、遠心コーティング装置、撹拌転動型コーティング装置、撹拌流動層コーティング装置、パンコーティング装置等が挙げられる。

【0022】本発明が適用される薬物は、特に制限されるものではなく、一般の腸溶性コーティングが適用される薬物であればよい。

【0023】又、錠剤化する際に配合成分間で配合禁忌を生じ、その1成分を腸溶顆粒化する等が考えられる。これらの2つに同時に該当する薬物としては、例えば、酸に不安定な酵素を制酸剤を含む錠剤中に含有させたい場合があげられる。

【0024】更に、本発明の顆粒剤は、通常の錠剤化と同様に、製剤学的に許容される薬物、賦型剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を配合して製する腸溶性顆粒剤含有錠剤とすることができる。又、これらの錠剤にフィルムコーティングまたは糖衣コーティングを施すこともできる。

【0025】次に実施例により本発明を、更に詳細に説明する。なお、実施例中の部数及び%は、重量による。

【0026】

【実施例】

実施例1

＜核顆粒の調製＞澱粉を含有する糖質系核粒子（商品名 ノンパレル NP-101 32～42号：フロイント産業製）1 Kgを、遠心コーティング装置（CF-360：フロイント産業製）に仕込み、バインダーとしてヒドロキシプロピルセルロース（HPC）（HPC EF-G：信越化学工業製）4%水溶液400gをスプレーしながら、バンクレアチン（日本薬局方4倍品：天野製薬製）1Kgとコーンスターチ（コーンスターチW：日本食品加工製）500gとを混合したものを散布して、薬物が担持された核顆粒を得た。これを20～42号で分級しコーティング用の核顆粒2250gを得た。

【0027】＜第1層＞得られた核顆粒1.5Kgを流動層コーティング装置（FL0-1：フロイント産業製）に仕込み、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（TC-5R：信越化学工業製）45gとタルク（キハラ化成製）25gを精製水1230gに溶解したコーティング溶液を給気温度80℃、35g/minでスプレーして水溶性被覆顆粒1730gを得た。このこの被膜のTMA測定装置（TMA 10：セイコー電子工業製）で測定した軟化温度は、150℃であった。\*

|    |              |                             |
|----|--------------|-----------------------------|
| 組成 | 本発明の顆粒剤      | 20 部                        |
|    | スプレードライ乳糖    | 80 部                        |
|    | ステアリン酸マグネシウム | 0.5部                        |
| 打錠 | 打錠機          | ロータリー打錠機（RT-S15K-35：菊水製作所製） |
|    | 杵            | 8 mmφ、6.5 mmR、15本           |
|    | 錠剤サイズ        | 1錠 200 mg                   |
|    | 打錠圧          | 本圧 1.0t/P 予圧 0.3t/P         |
|    | 回転数          | 45 rpm                      |

【0031】＜腸溶性顆粒剤の評価＞実施例1で得られた腸溶性顆粒剤および実施例2で得られた錠剤について、日本薬局方の腸溶性製剤の試験および酵素活性（ア※

\*【0028】＜第2層（腸溶層）＞内側被膜コーティングに引き続き、前記水溶性被覆顆粒1.5kgを仕込み、腸溶性基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）（AS-MF：信越化学工業製）525g、可塑剤としてクエン酸トリエチル（シトロフレックス2：ファイザー製）147g、タルク157.5gを15℃の精製水4420.5gに分散して調製されたコーティング液を給気温度80℃、60g/minでスプレーして腸溶コーティング顆粒を2240g得た。第1層と同様にして測定したこの被膜の軟化温度は、30℃であった。

【0029】＜第3層＞腸溶コーティングに引き続き、前記腸溶コーティング顆粒1.5kgを仕込み、HPMC（TC-5R）45gとタルク45gを精製水1410gに溶解したコーティング溶液を給気温度80℃、30g/minでスプレーして、さらに16号（1mm）篩を通過させ、本発明のフィルムの軟化温度の差が50℃以上である3層のコーティング層を有する腸溶性顆粒剤1570gを得た。第1層と同様にして測定したこの被膜の軟化温度は、160℃であった。

【0030】実施例2

実施例1で得られた腸溶性顆粒剤を、スプレードライ乳糖（Fast-flo：Foremost社製）と以下の組成条件で混合し打錠した。

※ミラーゼ活性）を測定した結果を表1に示した。

【0032】

【表1】

|        | 実施例1腸溶性顆粒剤 | 実施例2錠剤 |
|--------|------------|--------|
| 日局試験   | 合格         | 合格     |
| 酵素活性   |            |        |
| 第1液試験前 | 95%        | 98%    |
| 〃 後    | 97%        | 95%    |

【0033】表1に示されるように、打錠後においても十分な耐酸性を示した。

【0034】実施例3

実施例1において、第1層を省略する以外は同様にして、第2層の皮膜（フィルムの軟化温度：30℃）及び第3層の被膜（フィルムの軟化温度：160℃）を施すことによって、本発明のフィルムの軟化温度の差が50℃以上である2層のコーティング層を有する腸溶性顆粒剤1570g

を得た。

【0035】実施例4

実施例1において第3層を省略する以外は、同様にして第1層の皮膜（フィルムの軟化温度：150℃）及び第2層の被膜（フィルムの軟化温度：30℃）を施すことによって、本発明のフィルムの軟化温度の差が50℃以上である2層のコーティング層を有する腸溶性顆粒剤1580gを得た。

## 【0036】実施例5

実施例3で得られた顆粒剤を実施例2と同様にして打錠して腸溶性顆粒剤含有錠剤を得た。

## 【0037】実施例6

実施例4で得られた顆粒剤を実施例2と同様にして打錠して腸溶性顆粒剤含有錠剤を得た。

\*【0038】＜腸溶性顆粒剤の評価＞実施例3～6について、実施例1、2と同様に腸溶性、耐打錠性を評価した結果を表2に示した。

## 【0039】

## 【表2】

|        | 実施例3 腸溶性顆粒剤 | 実施例4 錠剤 | 実施例5 腸溶性顆粒剤 | 実施例6 錠剤 |
|--------|-------------|---------|-------------|---------|
| 日局試験   | 合格          | 合格      | 合格          | 合格      |
| 酵素活性   |             |         |             |         |
| 第1液試験前 | 95%         | 95%     | 96%         | 96%     |
| 〃 後    | 94%         | 97%     | 90%         | 96%     |

【0040】表2に示されるように、第1層または第3層被膜を省略した腸溶性顆粒剤においても、十分な耐酸性を有していた。

## 【0041】比較例1

実施例1で第1層を省略し、以下同様に腸溶コーティングを行い、腸溶コーティング顆粒（フィルムの軟化温度：30℃）2240gを得た。引き続き、前記腸溶コーティング顆粒1.5kgを仕込み、HPMC（TTC-5R）45gとポリエチレングリコール400（日本油脂製）15gとタルク45gを精製水1410gに溶解したコーティング溶液を給気温度80℃、30g/minでスプレーして、さらに16号篩を通過させ、2層のコ※

※ーティング層を有する腸溶性顆粒剤1580gを得た。実施例1と同様にして測定したこの第3層のフィルムの軟化温度は、60℃であった。

## 【0042】比較例2

比較例1で得られた顆粒剤を実施例2と同様にして打錠して腸溶性顆粒剤含有錠剤を得た。

【0043】＜腸溶性顆粒剤の評価＞比較例1、2について、実施例1、2と同様に腸溶性、耐打錠性を評価した結果を表3に示した。

## 【0044】

## 【表3】

|        | 比較例1 腸溶性顆粒剤 | 比較例2 錠剤 |
|--------|-------------|---------|
| 日局試験   | 合格          | 合格      |
| 酵素活性   |             |         |
| 第1液試験前 | 94%         | 98%     |
| 〃 後    | 93%         | 65%     |

【0045】第3表に示されるように、フィルムの軟化温度の差が30℃である腸溶性顆粒剤では、打錠後の耐酸性の低下が見られた。

## 【0046】実施例7

実施例1で調製した核顆粒を用い、実施例1と同様にして、第1層被膜（フィルムの軟化温度：150℃）を施し、得られた顆粒1.5kgを実施例1と同一の流動層コーティング装置に仕込み、腸溶性基剤としてメタクリル酸-アクリル酸エチル共重合体の水性エマルジョン（L-300-55：樋口商会製）を1750g（30%濃度）、可塑剤としてクエン酸トリエチル52.5g、タルク157.5gを精製水3815gに分散して調製されたコーティング液を給気温度80℃、45g/minでスプレーして腸溶コーティング顆粒（フィルムの軟化温度：60℃）を2050g得た。

【0047】次いで、実施例1と同様にして、第3層被膜（フィルムの軟化温度：160℃）を施し、さらに16号篩を通過させ、本発明のフィルムの軟化温度の差が50℃以上である3層のコーティングを有する腸溶性顆粒剤1570gを得た。

## 【0048】実施例8

実施例7で得られた顆粒剤を実施例2と同様にして打錠して腸溶性顆粒剤含有錠剤を得た。

【0049】＜腸溶性顆粒剤の評価＞実施例7、8について、実施例1、2と同様に腸溶性、耐打錠性を評価した結果を表4に示した。

## 【0050】

## 【表4】

|                | 実施例7 腸溶性顆粒剤 | 実施例8 錠剤 |
|----------------|-------------|---------|
| 日局試験           | 合格          | 合格      |
| 酵素活性<br>第1液試験前 | 97%         | 99%     |
| // 後           | 95%         | 94%     |

【0051】表4に示されるように、打錠後においても十分な耐酸性を示した。

#### 【0052】比較例3

核顆粒の調製において、粒子径の大きい糖質系核粒子（商品名 ノンパレル NP-101 20~24号；フロイント産業製）を用いた以外は、全く同様にして薬物が担持された核顆粒を得た。これを14~24号で分級しコーティング用の核顆粒2250gを得た。さらに、実施例1と同様に、第1層（フィルムの軟化温度：150℃）、第2層（フィルムの軟化温度：30℃）、第3層被膜（フィルムの軟化温度：160℃）を施し、本発明のフィルムの軟化温度の\*

\*差が50℃以上である3層のコーティングを有する腸溶性顆粒剤1570gを得た。なお本比較例の顆粒剤の大きさは、16号（1mm）以上の顆粒剤が80%であった。

#### 【0053】比較例4

比較例3で得られた顆粒剤を実施例2と同様にして打錠して腸溶性顆粒剤含有錠剤を得た。

【0054】＜腸溶性顆粒剤の評価＞比較例3、4について、実施例1、2と同様に腸溶性、耐打錠性を評価した結果を表5に示した。

#### 【0055】

【表5】

|                | 比較例3 腸溶性顆粒剤 | 比較例4 錠剤 |
|----------------|-------------|---------|
| 日局試験           | 合格          | 合格      |
| 酵素活性<br>第1液試験前 | 96%         | 94%     |
| // 後           | 95%         | 78%     |

【0056】表5より明らかなように、顆粒剤の大きさが1mm以上であると、打錠後の耐酸性が若干低下することが分かる。

【0057】＜混合性の評価＞比較例3で得られた顆粒剤と実施例1で得られた顆粒剤をそれぞれ500gにスプレードライ乳糖2kgを10LV型混合機を用いて回転数20rpmで10分間混合し、さらに滑沢剤としてステアリン酸マグ※

\*ネシウム12.5gを添加し、引き続き1分間混合し、打錠末とした。これを、実施例2と同様にして、打錠開始1分後から終了まで3分毎にサンプリングし、錠剤中に含まれる腸溶性顆粒剤の量を測定した。この結果を表6に示した。

#### 【0058】

【表6】

|          | 実施例1 腸溶性顆粒剤 | 比較例3 腸溶性顆粒剤 |
|----------|-------------|-------------|
| 顆粒含有量（%） |             |             |
| 打錠開始1分後  | 21.5        | 24.5        |
| 4分後      | 21.2        | 21.0        |
| 7分後      | 21.4        | 23.6        |
| 10分後     | 20.6        | 22.3        |
| 13分後     | 21.4        | 24.8        |

【0059】表6より明らかなように、顆粒サイズの高い比較例3の顆粒剤を用いた場合は、第5表に示されるように、顆粒含有量が理論値よりも高く、又、そのバラツキも大きい。これは顆粒の方がスプレードライ乳糖よりも先に充填される傾向を示しており、顆粒サイズの小さい本発明の実施例1ではバラツキも小さく良好なことが判る。

【0060】更に、顆粒サイズが1mm以下のものを打錠して得られる錠剤（実施例2のもの）は、十分耐酸性を有しているに対し、顆粒サイズが1mm以上のものを打錠して得られる錠剤（比較例4のもの）は耐酸性において若干の低下が認められることから明らかなように、耐打錠性の点からも顆粒サイズの小さい方が優れていることが分かる。

## 【0061】実施例9

実施例1で調製した核顆粒1.5kgを流動層コーティング装置（FLO-1：フロイント産業製）に仕込み、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）（HP-55：信越化学工業製）15gとタルク（キハラ化成製）135gをエタノール：精製水＝8：2混合溶液600gに溶解したコーティング溶液を給気温度70℃、40g/minでスプレーして水溶性被覆顆粒1620gを得た。この被膜のTMA測定装置（TMA10：セイコー電子工業製）で測定したフィルムの軟化温度は、120℃であった。得られた第1層の内側被膜コーティングに引き続き、実施例1同様に第2層腸溶コーティング（フィルムの軟化温度：30℃）と第3層被膜＊

＊（フィルムの軟化温度：160℃）を施し、本発明のフィルムの軟化温度の差が50℃以上である3層のコーティングを有する腸溶性顆粒剤1260gを得た。

## 【0062】実施例10

実施例9で得られた顆粒剤を実施例2と同様にして打錠して腸溶性顆粒剤含有錠剤を得た。

【0063】＜腸溶性顆粒剤の評価＞実施例9、10について、実施例1、2と同様に腸溶性、耐打錠性を評価した結果を表7に示した。

## 【0064】

【表7】

|                | 実施例9腸溶性顆粒剤 | 実施例10錠剤 |
|----------------|------------|---------|
| 日局試験           | 合格         | 合格      |
| 酵素活性<br>第1液試験前 | 94%        | 97%     |
| 〃 後            | 96%        | 98%     |

【0065】表7に示されるように、打錠後においても十分な耐酸性を示した。

## 【0066】

【発明の効果】耐打錠性のある腸溶性顆粒剤は、酵素等の酸に対する安定性の悪い薬物を、容易に錠剤化でき、また、他の配合成分との相互作用から配合することので

きなかった成分を本発明の腸溶性顆粒剤とすることで容易に配合することができる。さらに、本発明をバルクに適用すれば、容易に処方検討ができ、自社での造粒顆粒化、コーティング等の煩雑な検討を省略することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 47/38

識別記号

庁内整理番号

D

F I

技術表示箇所

(72)発明者 西山 裕一

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の  
1 信越化学工業株式会社合成技術研究所  
内

(72)発明者 木俣 六司

愛知県西春日井郡西春日大字九之坪西城屋  
敷51 天野製薬株式会社中央研究所内